

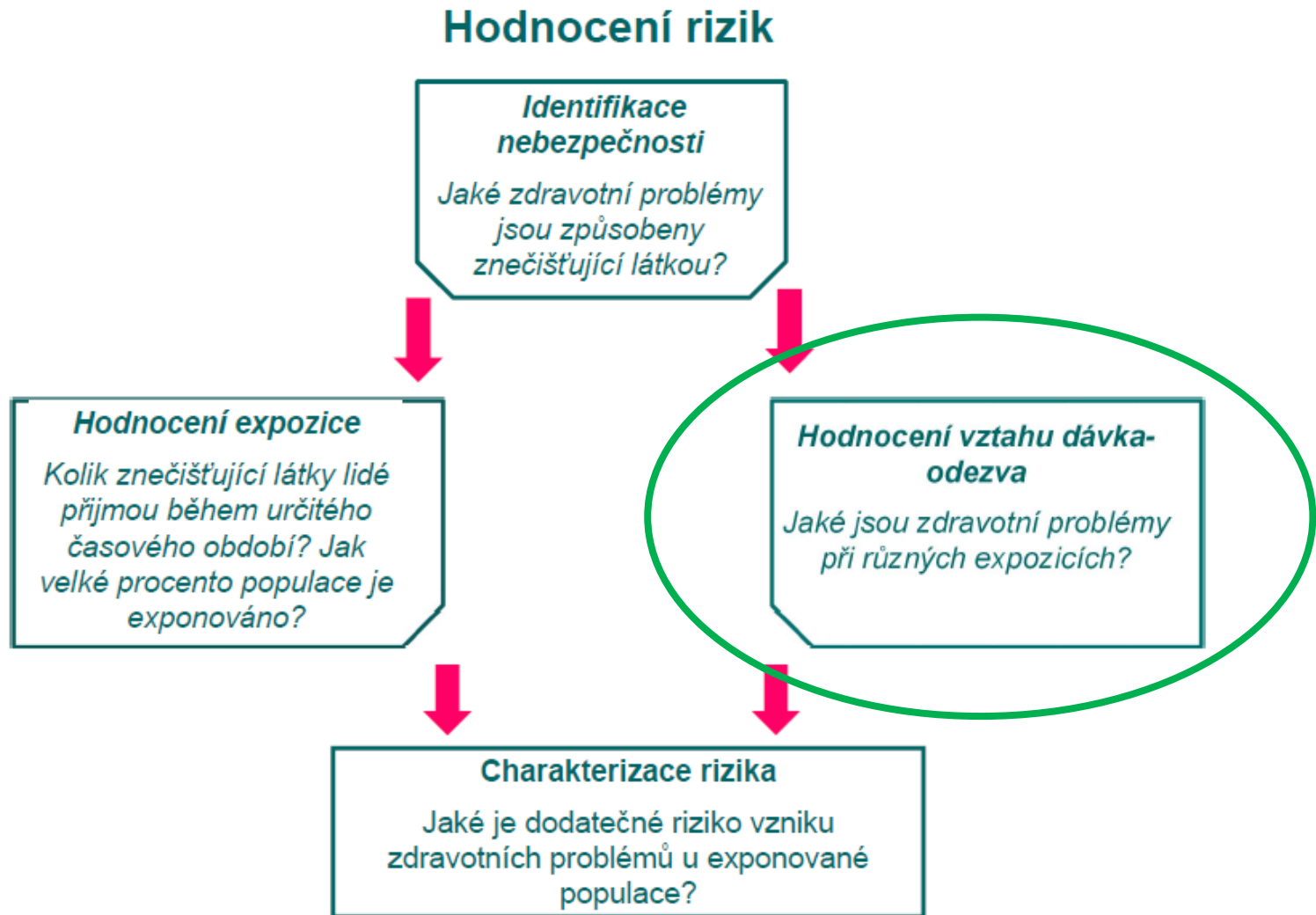
Chemické látky - analýza rizik pro člověka (zdravotní rizika)

Hodnocení účinků: odvození vztahů dávka-odpověď

Luděk Bláha a Pavel Čupr

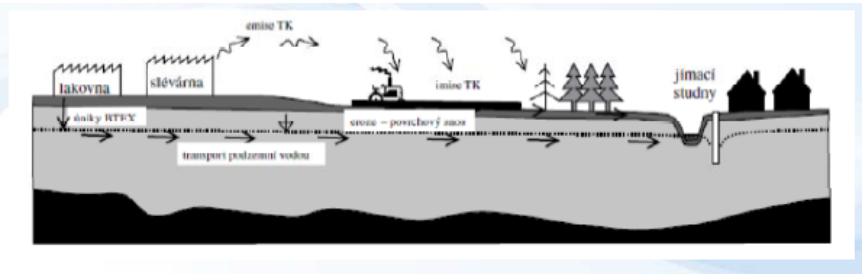
PřF MU, RECETOX
blaha@recetox.muni.cz

Hodnocení rizik



Co už máme → výstupy HI

1. Přehled **prioritních škodlivin** a zdůvodnění
2. Charakteristika **příjemců rizik** a zdůvodnění
3. Aktualizovaný model **reálných scénářů expozice**

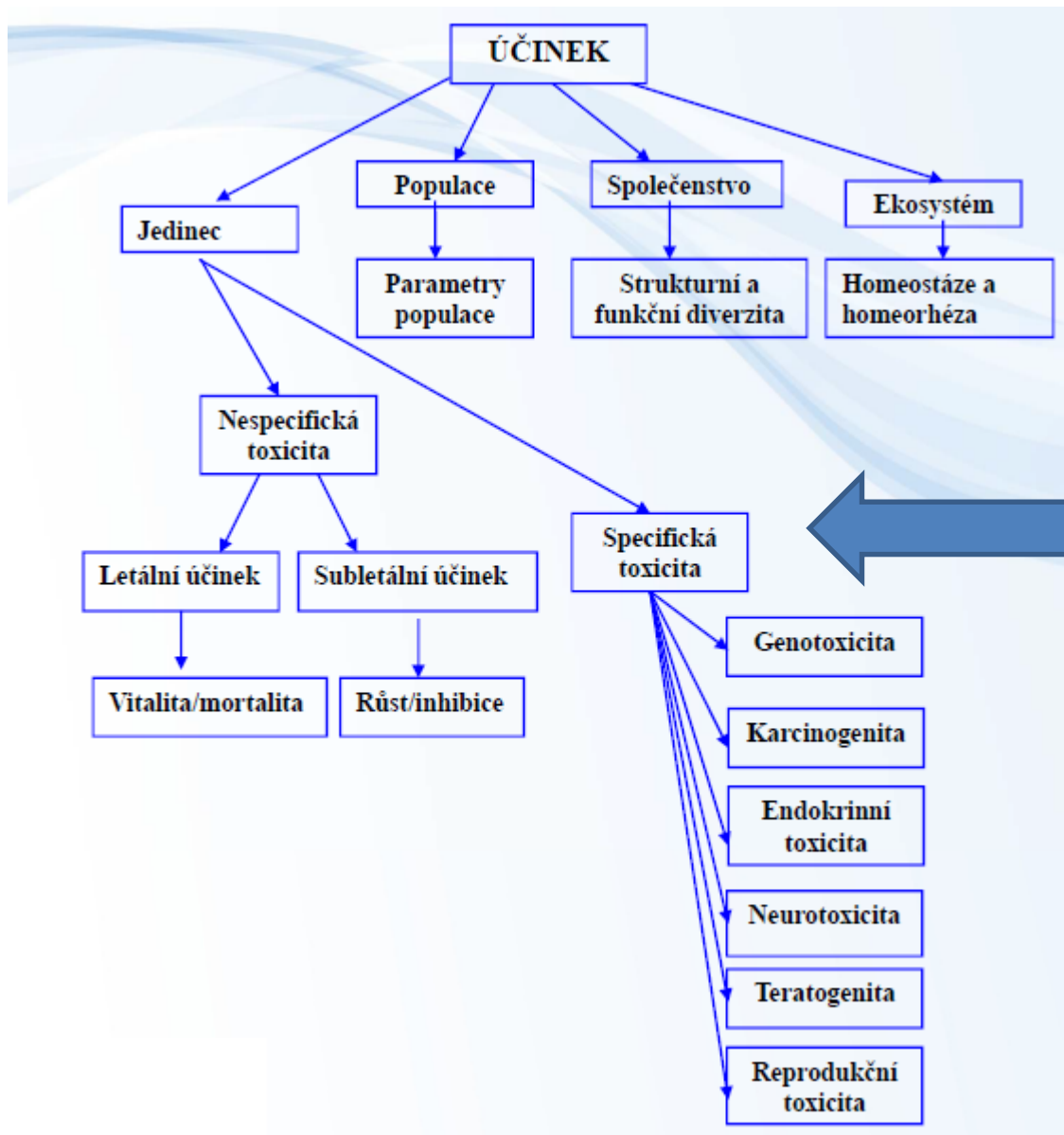


4. Cílové populace, podmínky a **expoziční dávky**

Hodnocení účinků / dávka-odpověď

- **Očekávaný výstup:**
 - Kvantitativní vztah mezi dávkami a účinkem
 - **dávky, které lze považovat za bezpečné** (referenční dávka, nejvyšší přípustná koncentrace apod)
 - **faktor směrnice (slope factor)** pro bezprahově působící
 - Hodnocení vztahu dávka - odpověď je postup, při kterém se kvantitativně popisuje vztah mezi dávkou a rozsahem škodlivého účinku (příp. četností výskytu tohoto účinku).
 - Vztah dávka - odpověď je pro účely HRA hodnocen pro **kritický, tedy nejcitlivější účinek dané látky.**

Účinky – typy, členění a příklady



Pozn.

Toto je jen příkladové schéma (v různých učebnicích jsou různé klasifikace: např. „systémová toxicita“ vs „orgánově-specifická“ atd)

Typy toxikologických informací

- **Humánní data**

- Dobře vedené **epidemiologické studie**, které ukazují pozitivní spojení mezi látkou a nemocí
 - přijímají se jako nejpřesvědčivější důkaz o riziku pro člověka.
- Adekvátní humánní data jsou k dispozici jen pro několik (velmi málo) látek.
- Ad hoc informace – u populací exponovaných **při práci nebo při havárii**.
 - Tyto expozice nejsou záměrné, proto nemusí být jejich okolnosti (koncentrace a doba) přesně známy.
 - Výskyt účinků je často nízký, počet exponovaných jedinců je malý, doba latence mezi expozicí a onemocněním je dlouhá a často jde o smíšené expozice několika látkám.
- Mnoho nejistot a velká variabilita → opatrná interpretace
- Pro kvantitativní odhad - často nedostatečná odezva na expozici
 - používají se spíše jako „referenční data“
 - Přesto mohou prokázat (potvrdit) kvalitativní vztah mezi environmentálními expozicemi a výskytem nepříznivých vlivů v exponovaných populacích.

Typy toxikologických informací

- **Experimentální data:**
účinky na zvířata

- Schopnost látky nepříznivě působit na člověka lze odvodit z informací o toxicitě získaných experimenty na zvířatech, především savcích.
- Předpoklad: **lidé a zvířata (savci) jsou v průměru podobní ve vnímavosti** k toxickým chemickým látkám
- Detailní studie (toxikokinetické a toxikodynamické) lze použít pro **popsání mechanismu působení**
 - Např. srovnání metabolismu látky vykazující toxický účinek na zvířeti s odpovídajícím metabolismem u lidí
 - Lze extrapolovat kvantitativně = **QIVIVE** →




Hodnocení účinků

Nejvíce dat: testy toxicity s laboratorními zvířaty

TABLE 10.1 Approximate Oral LD₅₀ Values in Rats

Chemical	LD ₅₀ (mg/kg body weight)
Sucrose (table sugar)	29,700
Sodium chloride (common salt)	3,000
Vanillin	1,580
Aspirin	1,000
Copper sulfate	960
Chloroform	908
Caffeine	192
DDT	113
Nicotine	53
Strychnine	16
Sodium cyanide	6
Aflatoxin B1	5

Source: Environ 1988.



V různých
zákonech různé
kategorizace

Source: Robert A. Fjeld; Norman A. Eisenberg; Compton, K. L. Eds.) (2007): Quantitative Environmental Risk Analysis for Human Health. Chapter 9 Exposure Assessment, chapter 10 Basic Human Toxicology, chapter 11 Dose–Response and Risk Characterization, (pp 199-314). John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.

Příklad - klasifikace účinků podle dávek

(různá schémata v různých legislativách)

PŘÍKLAD NASTAVENÍ KLASIFIKAČNÍCH LIMITŮ AKUTNÍ TOXICITY



Orální toxicita (mg látky /kg váhy zvířete)

LD50	≤ 5	5 – 25	25 - 50	50 – 200	200 – 300	300 – 2000	2000 - 5000
EU	T+, R28		T, R25		Xn, R22		-
OECD / GHS	Kat. 1	Kat. 2		Kat. 3		Kat. 4	Kat. 5
1272/2008	Kat. 1	Kat. 2		Kat. 3		Kat. 4	-

Dermální toxicita (mg látky /kg váhy zvířete)

LD50	≤ 50	50 – 200	200 – 400	400 – 1000	1000 – 2000	2000 - 5000
EU	T+, R27	T, R24		Xn, R21		-
OECD / GHS	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3		Kat. 4	Kat. 5
1272/2008	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3		Kat. 4	-

Různé jednotky vyjadřování dávek (toxicity)

- Hmotnostní (g, mg/kg; mg.kg⁻¹ apod./ hmotnosti jedince)
- moly, mmol/l, mol/l, mol/kg apod.

Další (není IUPAC, spíše v anglosaské literatuře:

- Ppm – parts per milion (mg z kg)
- Ppb – parts per bilion (miliarda) ug z kg

Typy toxikologických informací

- **Experimentální data další - QSAR, in vitro**

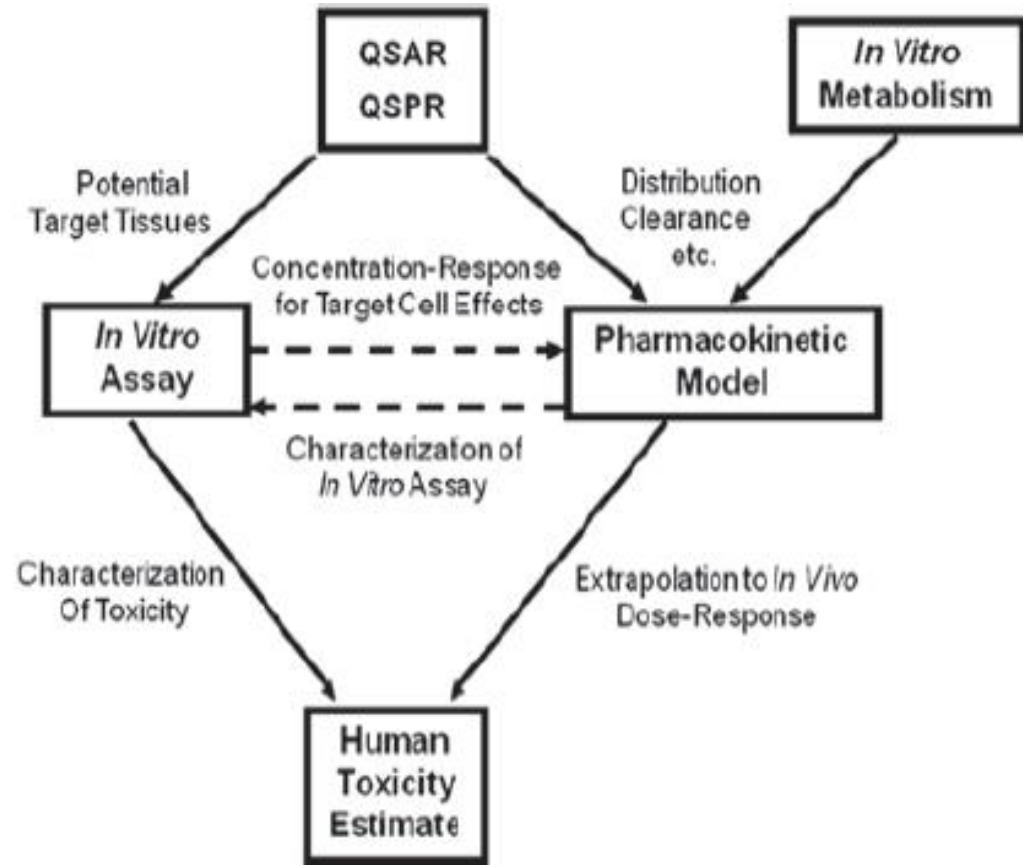
- Kromě využití experimentů in vivo lze využívat data z modelů (např. QSAR) a *in vitro* studií (buněčné kultury apod.)
- Detailní studie (toxikokinetické a toxikodynamické) lze použít pro **popsání mechanismu působení**
 - Např. srovnání metabolismu látky vykazující toxický účinek na zvířeti s odpovídajícím metabolismem u lidí
- Existují techniky extrapolace kvantitativně = **QIVIVE** →
- Pokud nelze extrapolovat - *in vitro* data mají doplňující význam
 - Např. testy pro bodové mutace in vitro, testy SOS reparačního mechanismu poškozené DNA; strukturní a početní chromozómové aberace, poruchy DNA a přeměny buňky mohou poskytnout doplňující **důkaz mutagenity a karcinogenity** a jejího mechanismu.

QIVIVE

Quantative in vitro-in vivo extrapolations

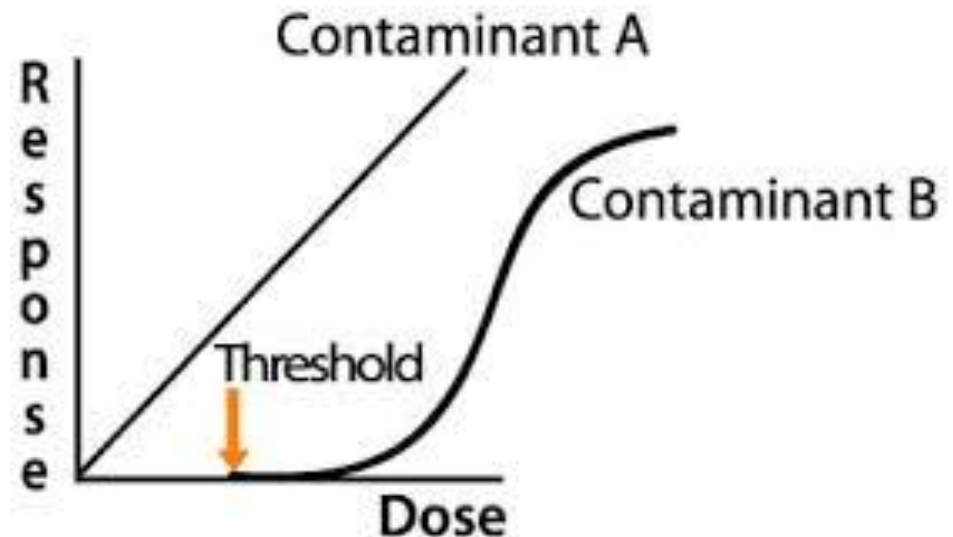
Modelovací počítačové přístupy

- Využití in vitro dat pro kvantitativní odhad systémové in vivo toxicity (např. LD50)



Typy účinků

- Pro účely RA se toxické látky a jejich účinky tradičně dělí na dva typy
 - Prahové působení
 - lze odvodit „threshold“, NOAEL
 - Bezprahové působení (karcinogeny)

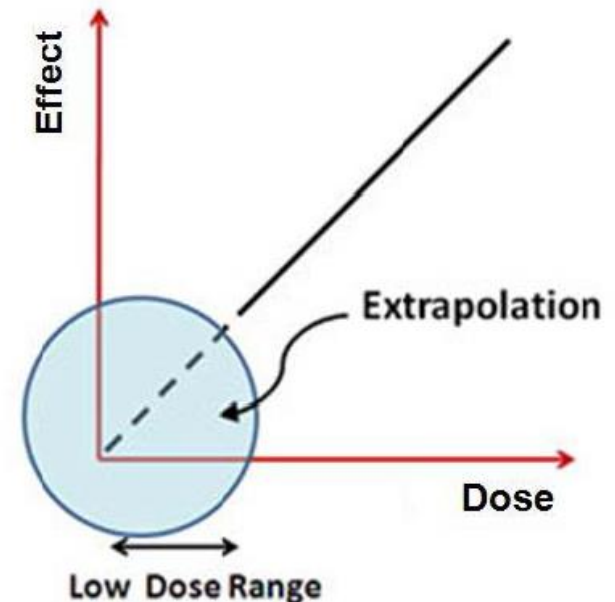


Nutné extrapolace

- Účinky často pozorovatelné (měřitelné) při relativně vysokých koncentracích, kterým však lidé nejsou běžně vystaveni

→ nutnost extrapolací

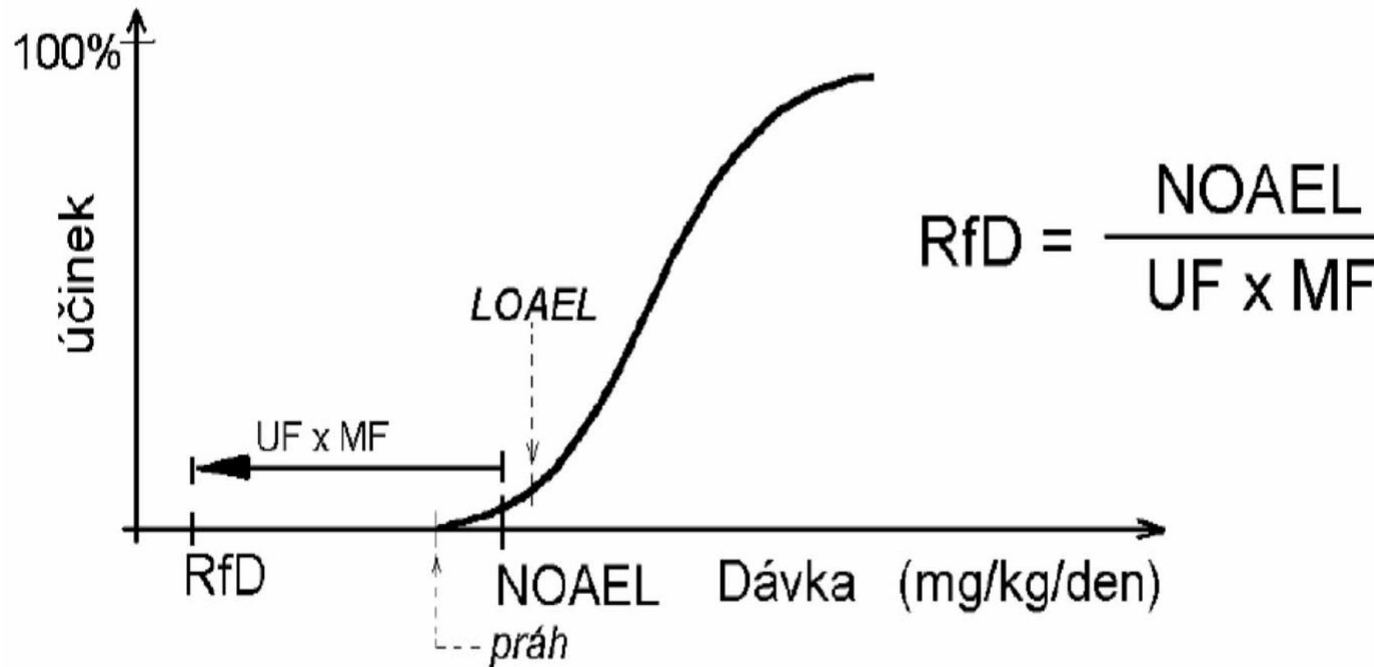
- Do nízkých dávek (environmentálně relevantní)
- Mezidruhová (zvíře → člověk)



Látky s nekarcinogenním účinkem

- Pro nekarcinogenní účinky přijímáme obecně koncepci prahu
 - předpokládáme určité rozmezí expozic, které organismus pomocí obranných mechanismů překonává, aniž by se projevil nepříznivé vlivy na zdraví
 - k projevu dojde po překročení prahové hodnoty
- Snažíme se tedy odhadnout maximální podprahovou hodnotu, která by ochránila i citlivé jedince.
- K popisu nekarcinogenních vlivů používáme tzv. **referenční dávky (RfD)**

Referenční dávka



RfD = Referenční dávka

NOAEL = Dávka, při níž nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky

UF = Faktor nejistoty

MF = Modifikující faktor

Látky s nekarcinogenním účinkem

- **LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)**
 - nejnižší hladina expozice, při které již dojde k statisticky nebo biologicky významnému vzrůstu četnosti nebo intenzity nepříznivých vlivů mezi exponovanou populací a vhodnou kontrolní skupinou.
- **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)**
 - **důležitá hodnota pro výpočet referenční dávky**
 - nejvyšší hladina expozice, při které nejsou statisticky nebo biologicky významné nárůsty četnosti nebo intenzity nepříznivých vlivů mezi exponovanou populací a vhodnou kontrolní skupinou.
 - Při této hladině se mohou vyskytovat vlivy, které však nepovažujeme za škodlivé (ani za prekurzory nepříznivých vlivů)

Látky s nekarcinogenním účinkem

- Různé typy referenčních dávek v závislosti na
 - expoziční cestě - orální, inhalační
 - kritickém účinku - vývojový nebo jiný
 - délce expozice - chronická, subchronická, akutní
- **Chronická referenční dávka** je definována jako odhad denní hladiny expozice pro lidskou populaci, včetně citlivých skupin, která je pravděpodobně bez patrného rizika škodlivých vlivů během života.
 - Navrženy tak, aby chránily před dlouhodobou expozicí
 - Více než 10% doby života (7 let) - použití pro hodnocení pokud doba expozice je mezi sedmi lety až celoživotní

Látky s nekarcinogenním účinkem

- **Subchronické referenční dávky**

- používají se k odhadu nekarcinogenních vlivů expozičních s trváním od dvou týdnů do sedmi let
 - např. jednotlivé aktivity se provádějí po omezenou dobu nebo jde o látky s krátkým (max. měsíce) poločasem rozkladu na zanedbatelné koncentrace

- **Vývojové referenční dávky**

- používají se k odhadu vlivů na vyvíjející se organismus po jednorázové expozici.
 - K expozici může dojít před početím (u obou rodičů), během prenatálního vývoje nebo po narození (postnatálně) až do doby pohlavní zralosti.

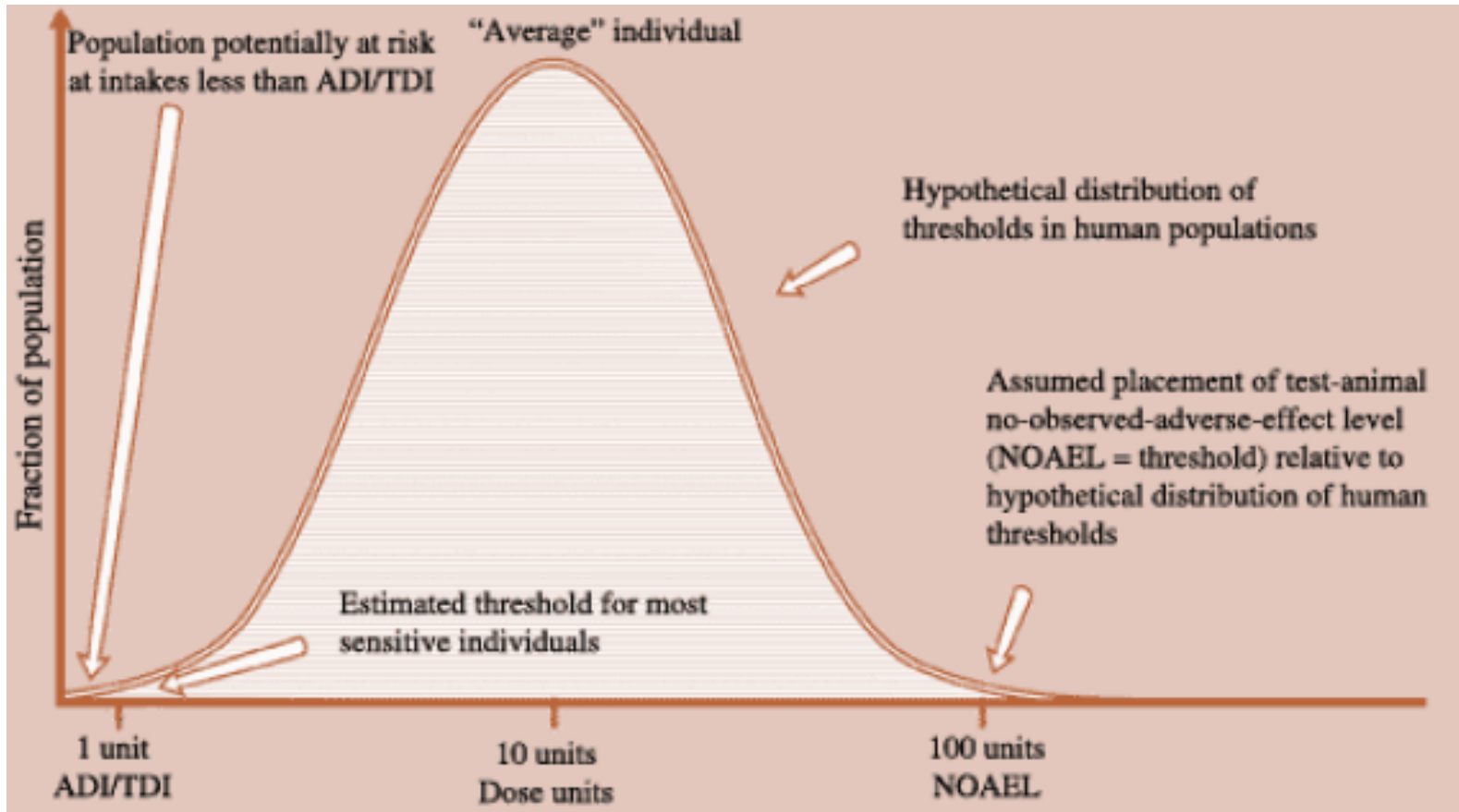
Referenční dávka

- **RfD = NOAEL (LOAEL) / UF1 x UF2 x ...x MF1**
 - Kde: UF1, UF2 - jsou faktory nejistoty
 - MF – je modifikační faktor
- **Vyjádření (jednotky) mg.kg-1.den-1**
- **Každý faktor nejistoty (UF – uncertainty factors)** představuje určitou oblast nejistot vznikajících při odvozování referenční dávky.
 - UF = 10 pro zachycení **variability populace** s cílem ochránit citlivé subpopulace (intraspecies sensitivity in humans 10H)
 - UF = 10 **při extrapolaci ze zvířat na člověka**, měl by pokrýt mezidruhovou variabilitu mezi člověkem a jinými savci (interspecies sensitivity 10A)
 - UF = 10 pokud **použijeme hodnotu NOAEL odvozenou ze subchronických místo chronických studií (10S)**
 - UF = 10 pokud místo hodnoty NOAEL **použijeme LOAEL (10L)**
- **MF (Modifying Factors)**
 - hodnot 1 až 10 a odráží profesionální odhad dalších nejistot v výchozí studii a ve vstupních datech (které nepostihují faktory nejistoty)
= profesionální úsudek (cílová skupina)

Přípustné expoziční limity

- **Referenční dávky mohou být využity pro odvození dalších typů limitů:**
 - **Pracovní prostředí:**
 - PEL (permissible exposure limit) a NPKP (nejvyšší přípustná koncentrace)
 - **Pitná voda:**
 - MH (mezní hodnota), NMH (nejvyšší mezní hodnota)
 - **Potraviny:**
 - ADI (acceptable daily intake – přijatelný denní příjem) nebo TDI (tolerable daily intake)
 - PTWI (weekly - provisional tolerable weekly intake) a PTMI (monthly - provisional tolerable weekly intake) pokud se jedná o chronickou expozici

Příklad - TDI

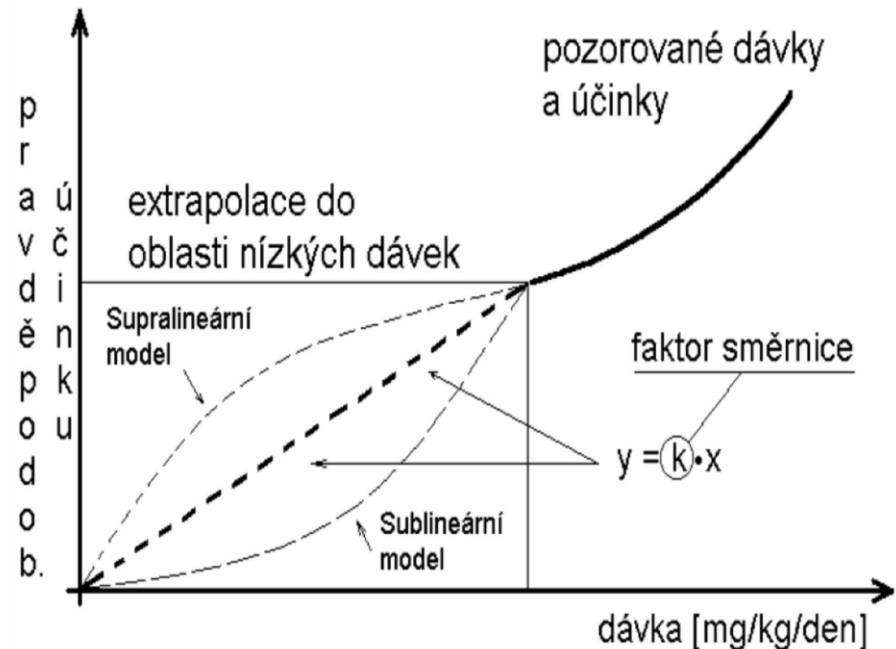


Typical derivation of TDI/ADI from animal data: factor of 10 for animal-human extrapolation, and factor of 10 for "average" to "sensitive,, extrapolation within human population

Source: Rodricks, J.V. 2001. Some attributes of risk influencing decision-making by public health and regulatory officials. Amer. J. Epi., Suppl. 154(12): S7-S12.

Bezprahově působící látky - karcinogenní

- Předpoklad účinků již v nejnižších dávkách: **se stoupající dávkou se vždy zvyšuje pravděpodobnost účinku**
- Charakterizace: faktor směrnice dávka-odpověď (*expozice-účinek*) v oblasti nízkých dávek (**slope factor**)



Bezprahově působící látky - karcinogenní

- U karcinogenních látek předpokládáme bezprahový účinek, **tj. neexistuje dávka, kterou by bylo možné považovat za nerizikovou**
 - To neznamená, že každá expozice způsobí vznik rakoviny, ale že každá expozice zvyšuje pravděpodobnost, že se rakovina vyvine.
 - Hodnocení karcinogenních vlivů sestává ze dvou částí
 - **určení závažnosti důkazu**
 - **výpočet směrnice karcinogenního rizika (slope factor)**
 - Závažnost důkazu nám na základě dostupných dat určuje pravděpodobnost, zda se jedná o lidský karcinogen.
 - Důkaz se charakterizuje odděleně pro humánní a animální studie, a to jako dostatečný, omezený, neadekvátní, chybí data nebo jako důkaz neexistence vlivu.

Klasifikace karcinogenů

<http://www.iarc.fr>

International Agency for Research on Cancer

ENGLISH FRANÇAIS

Search



ABOUT IARC
RESEARCH SECTIONS
EDUCATION & TRAINING
MEETINGS
VACANCIES
PUBLICATIONS
MEDIA CENTRE
DATABASES
RESEARCH PROGRAMMES
USEFUL LINKS
CONTACT US

Global Cancer Statistics

GLOBOCAN 2008 is released and is part of the *CANCERmondial* website

The International Agency for Research on Cancer (IARC) is part of the [World Health Organization](#).

IARC's mission is to coordinate and conduct research on the causes of human cancer, the mechanisms of carcinogenesis, and to develop scientific strategies for cancer prevention and control. The Agency is involved in both epidemiological and laboratory research and disseminates scientific information through publications, meetings, courses, and fellowships.

IARC News

Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview

04/11/2010 -
 Dr Bray and colleagues publish today in the European Journal of Cancer a paper describing prostate cancer incidence and mortality trends in Europe.
F. Bray, J. Lortet-Tieulent, J. Ferlay, D. Forman, A. Auvinen
Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview
European Journal of Cancer
Volume 46, Issue 17, Pages 3040-3052, November 2010, doi:10.1016/j.ejca.2010.09.013

Prostate cancer has emerged as the most common cancer in men in Europe, with incidence increasing rapidly in many European countries over the past two decades. In contrast, prostate cancer mortality has been decreasing in higher-resource countries within each region.

[Read more](#) , [Read article at the EJC website](#)

IARC klasifikace

- Group 1: The agent (mixture) **is carcinogenic** to humans.
(2015 – přidány “uzeniny”)
- Group 2
 - Group 2A: The agent (mixture) **is probably** carcinogenic to humans.
 - Group 2B: The agent (mixture) **is possibly** carcinogenic to humans.
(2015 – přidáno “červené maso”)
- Group 3: The agent (mixture or exposure circumstance) **is not classifiable** as to its carcinogenicity to humans.
- Group 4: The agent (mixture) **is probably not carcinogenic** to humans.

Třída	Popis
1	Lidský karcinogen
2A	Pravděpodobný lidský karcinogen
2B	Možný lidský karcinogen
3	Nelze kvalifikovat jako lidský karcinogen
4	Pravděpodobně není lidský karcinogen

Látky s karcinogenním účinkem

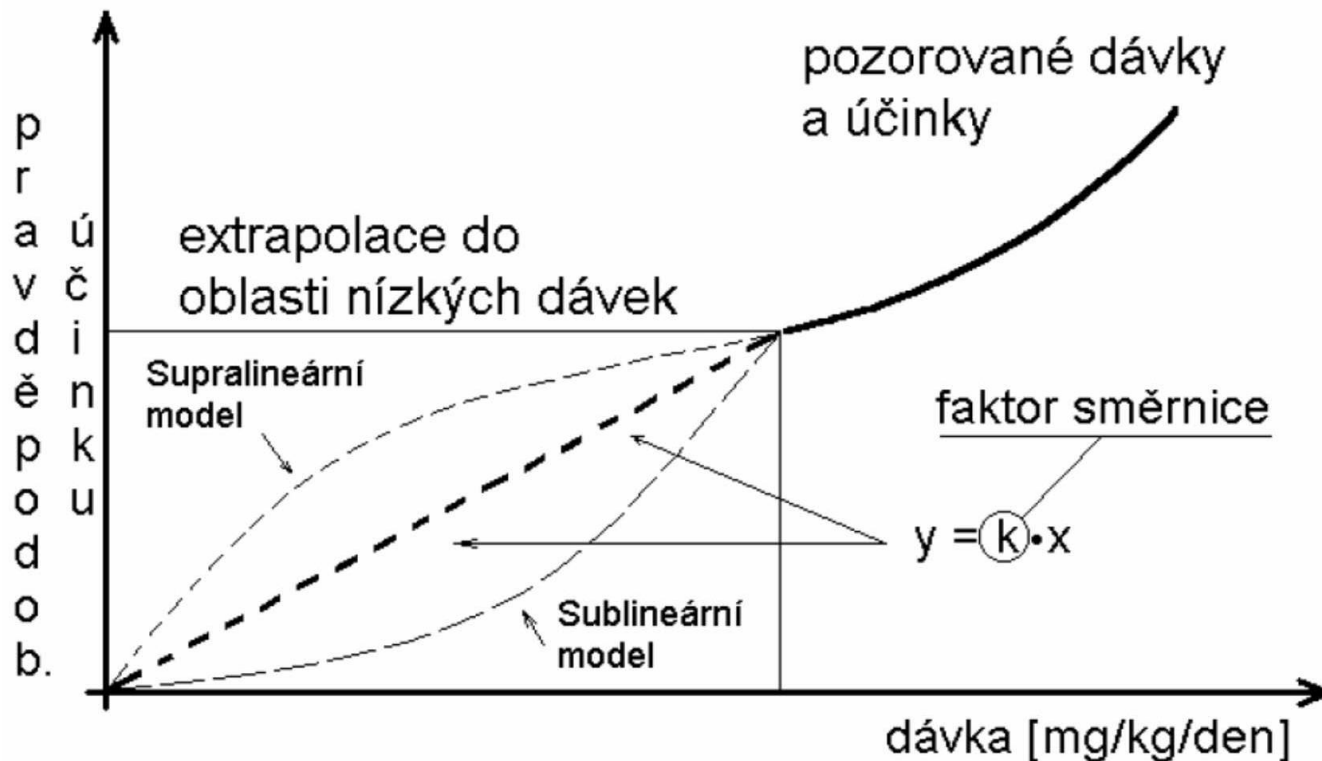
- **Směrnice karcinogenního rizika (slope faktor)**
 - Je přijatelná horní hranice odhadu pravděpodobnosti odpovědi na jednotku přijaté chemické látky během celého života.
- Spolu s touto hodnotou je třeba vždy uvádět i závažnost důkazu (např. třída karcinogenu podle IARC).
- **Výpočet SF**
 - přednost mají kvalitní humánní data
 - pokud použijeme animální data, vybereme druhy nejvíce podobné člověku (metabolicky, farmakokineticky)
 - vybíráme nejcitlivější druh
 - Je možné hodnotit také několik studií současně a použít průměr odhadů ze všech studií nebo výběr „nejpřísnější“ (z hlediska kvality dat) studie

Látky s karcinogenním účinkem

- **Směrnice karcinogenního rizika (slope faktor)**

– riziko vztažené na jednotku příjmu:

$$[\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}]^{-1}$$

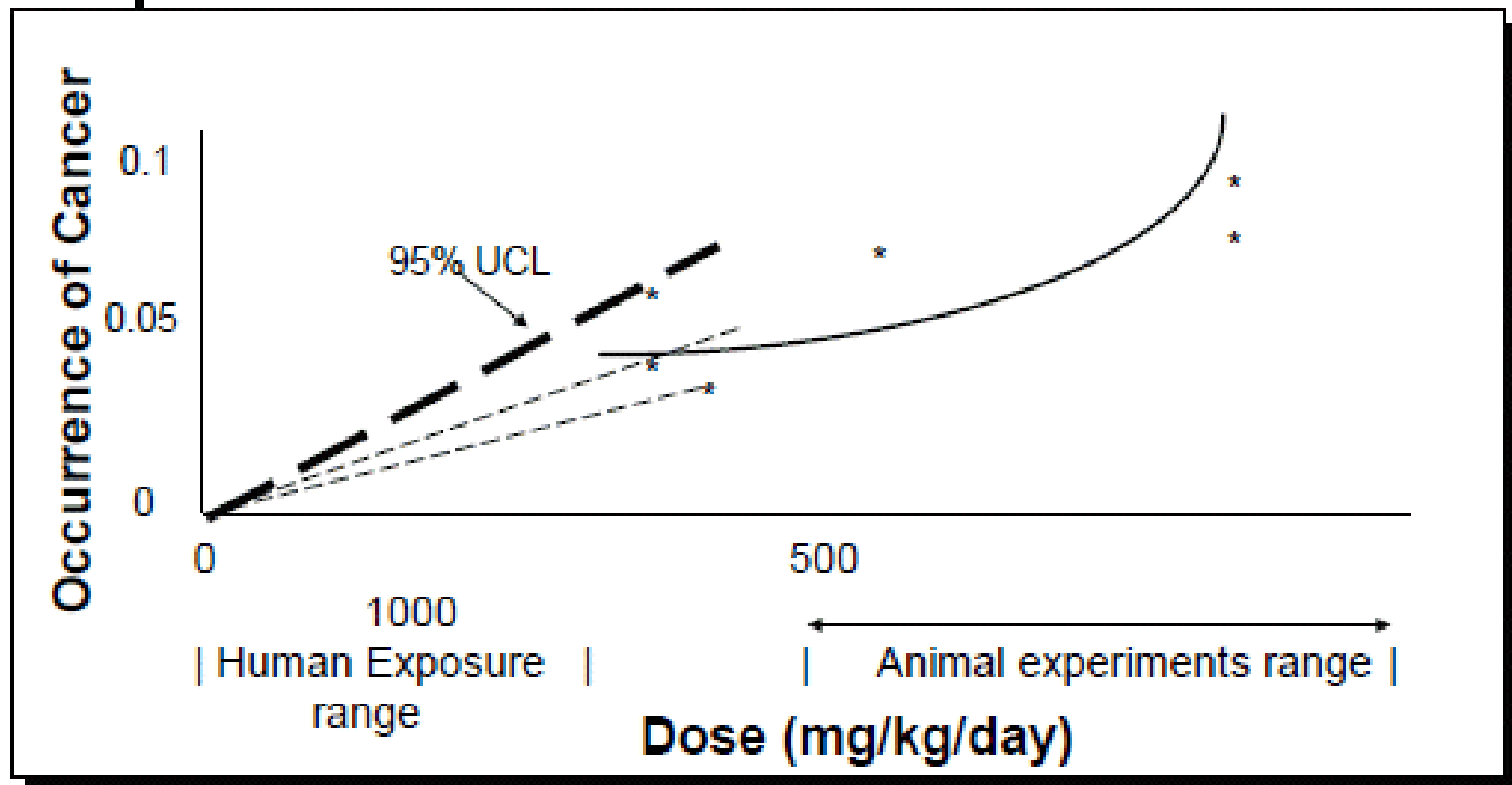


Látky s karcinogenním účinkem

- **Směrnice karcinogenního rizika (slope faktor)**
- **Často je nutná extrapolace**
 - z relativně vysokých dávek (*přijatých experimentálními zvířaty nebo z epidemiologických studií*) na nižší hladiny, které lze očekávat v prostředí.
 - existuje řada modelů (např. linearizovaný vícefázový model)
 - po nalezení vhodného modelu **uvažujeme horní hranici 95% konfidenčního intervalu pro směrnici** (slope) křivky závislosti dávka-odpověď = směrnice karcinogenního rizika
 - Křivka dávka-odpověď je obvykle lineární jen v oblasti nízkých dávek, a proto jsou odhady směrnice karcinogenního rizika správné především pro nízké dávky.

Látky s karcinogenním účinkem

- Směrnice karcinogenního rizika (slope faktor)



Slope Factor = Slope of 95% UCL on extrapolated low-dose-resp. curve.

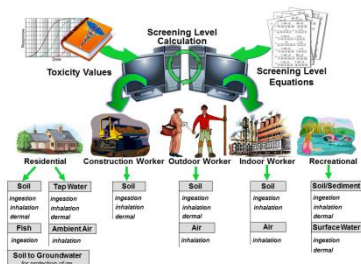
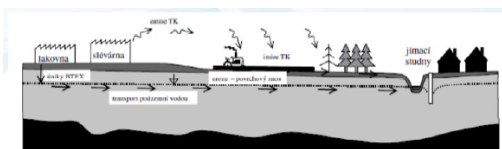
Nejistoty toxikologických dat

- **Toxikologické parametry hodnocených látek jsou vždy zatíženy různým stupněm nejistoty**
- **Hlavní zdroje nejistot:**
 - **(dávka)** využití znalosti působení vysokých dávek pro předpověď vlivů nízkých dávek vyskytujících se v životním prostředí
 - **(doba)** využití znalosti krátkodobých expozic pro předpověď vlivů dlouhodobých expozic a naopak
 - **(druh)** využití animálních studií pro předpověď vlivů na člověka
 - **(variabilita v populaci)** využití informací z homogenních animálních populací nebo zdravých lidských populací pro předpovědi pravděpodobných vlivů na obvyklou populaci s širokým rozpětím citlivostí

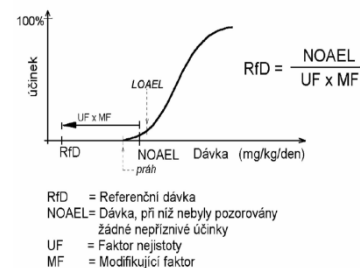
Výsledek & prezentace: „dávka účinek“

- **Formalizovaně (tabulkově s odkazy) popsat**
 - toxické vlivy každé chemické látky, která je zařazená v analýze rizik,
 - koncentrace, při kterých můžeme u lidí očekávat nepříznivé vlivy,
 - zdroje dat o toxicitě,
 - kritický (nejcitlivější) účinek,
 - nejistoty
 - výpočty a odvození **RfD / slope factor**

Shrnutí RA ... co už máme



Identifikace nebezpečnosti
 Jaké zdravotní problémy jsou způsobeny znečišťující látkou?



Hodnocení expozice
 Kolik znečišťující látky lidé přijmou během určitého časového období? Jak velké procento populace je exponováno?

Hodnocení vztahu dávka-odezva
 Jaké jsou zdravotní problémy při různých expozicích?

Charakterizace rizika
 Jaké je dodatečné riziko vzniku zdravotních problémů u exponované populace?